



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Systemische Amyloidosen

Rauch, P J ; Müllhaupt, B ; Biedermann, L ; Manz, M G ; Ruschitzka, F ; Flammer, A ; Segerer, S T ;
Mohebbi, N ; Jung, H H ; Moch, H ; Ikenberg, K ; Aguzzi, A ; Nuvolone, M ; Distler, O ; Rauch, A ;
Fehr, T H ; Gerber, B

Abstract: An eine systemische Amyloidose sollte man unter anderem in folgenden Situationen denken: Proteinurie, ungeklärte Niereninsuffizienz, kardiale Hypertrophie mit höhergradiger diastolischer Funktionsstörung, autonome/periphere Neuropathie, Makroglossie, nicht-traumatisches Brillenhämatom. Eine frühe Diagnosestellung ist prognostisch entscheidend. Bei Patienten mit Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) sollten in den Verlaufskontrollen auch proBNP und Albuminurie bestimmt werden. Ein proBNP >332 pg/l und eine Albuminurie >0,5 g / Tag können auf eine Amyloidose hinweisen. Die häufigsten systemischen Formen der Amyloidose sind (in absteigender Reihenfolge): Leichtketten-Amyloidose, AA-Amyloidose und ATTRAmyloidose. Nur durch eine genaue Identifizierung des pathologischen Proteins kann eine gezielte Therapie erfolgen.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-106374>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Rauch, P J; Müllhaupt, B; Biedermann, L; Manz, M G; Ruschitzka, F; Flammer, A; Segerer, S T; Mohebbi, N; Jung, H H; Moch, H; Ikenberg, K; Aguzzi, A; Nuvolone, M; Distler, O; Rauch, A; Fehr, T H; Gerber, B (2014). Systemische Amyloidosen. Swiss Medical Forum, 14(50):943-948.

Systemische Amyloidosen


Philipp J. Rauch^a, Beat Müllhaupt^b, Luc Biedermann^b, Markus G. Manz^a, Frank Ruschitzka^c, Andreas Flammer^c, Stephan Segerer^d, Nilufar Mohebbi^d, Hans H. Jung^e, Holger Moch^f, Kristian Ikenberg^f, Adriano Aguzzi^g, Mario Nuvolone^g, Oliver Distler^h, Anita Rauchⁱ, Thomas Fehrⁱ, Bernhard Gerber^a

Quintessenz

- An eine systemische Amyloidose sollte man unter anderem in folgenden Situationen denken: Proteinurie, ungeklärte Niereninsuffizienz, kardiale Hypertrophie mit höhergradiger diastolischer Funktionsstörung, autonome/periphere Neuropathie, Makroglossie, nicht-traumatisches Brillenhämatom.
- Eine frühe Diagnosestellung ist prognostisch entscheidend.
- Bei Patienten mit Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) sollten in den Verlaufskontrollen auch proBNP und Albuminurie bestimmt werden. Ein proBNP >332 pg/l und eine Albuminurie >0,5 g / Tag können auf eine Amyloidose hinweisen.
- Die häufigsten systemischen Formen der Amyloidose sind (in absteigender Reihenfolge): Leichtketten-Amyloidose, AA-Amyloidose und ATTR-Amyloidose.
- Nur durch eine genaue Identifizierung des pathologischen Proteins kann eine gezielte Therapie erfolgen.


Einführung

Pathogenese


Amyloidosen sind Proteinfaltungskrankheiten. Kopien des pathogenen Proteins lagern sich in grosser Zahl zusammen als Amyloid im Gewebe ab, üblicherweise im Extrazellulärraum. Sekundärstrukturell nehmen die Proteine beta-Faltblatt-Strukturen ein, deren Aggregate mit Kongorot eine charakteristische Färbung bzw. lichtoptische Doppelbrechung zeigen und sich unter dem Elektronenmikroskop als charakteristische Amyloid-Fibrillen darstellen (Abb. 1 ). Diese Fibrillen werden schneller gebildet, als dass sie abgebaut werden können, und führen zu Zelltod und progredienter Organdysfunktion.

Heute kennt man mehr als 25 biochemisch unterschiedliche Proteine, die Amyloid bilden können, von denen 15 zu klinisch relevanten Erkrankungen führen. Die Klassifikation des Amyloidose-Typs basiert auf dem jeweils implizierten Protein. Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit werden wir uns auf die systemischen Amyloidosen konzentrieren, die sich dadurch auszeichnen, dass Ort der Proteinsynthese und -ablagerung verschieden sind.

Die häufigsten Formen systemischer Amyloidose sind die AL-Amyloidose und die AA-Amyloidose. Die Ursache der AL-Amyloidose liegt in einer klonalen Knochenmark-erkrankung, die AA-Amyloidose wird durch lang be-

stehende, inflammatorische Erkrankungen ausgelöst. Eine weitere häufige und sicherlich unterdiagnostizierte Form der Amyloidose ist die sogenannte senile Amyloidose; sie beruht auf Ablagerung von Wild-Typ-Trans-thyretin. Genetische Formen der Amyloidose sind in der Schweiz selten (Tab. 1 .

Diagnose

Die Diagnose einer Amyloidose sollte früh anhand diskreter Zeichen gestellt werden, da die Erkrankung erst in einem fortgeschrittenen Stadium symptomatisch wird und sich dann häufig mit unspezifischen Symptomen präsentiert. Beim Vorliegen bestimmter Befunde sollte aktiv nach einer systemischen Amyloidose gesucht werden (Tab. 2 .

Da die Früherkennung einer AL-Amyloidose wichtig ist, empfehlen wir bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) in den Verlaufskontrollen auch proBNP und Albuminurie mitzubestimmen. Ein proBNP >332 pg/l und eine Albuminurie >0,5 g / Tag können auf eine Amyloidose hinweisen.

Zur Diagnosestellung muss zusätzlich zur passenden klinischen Präsentation der Nachweis von Amyloid im Gewebe erbracht werden. Dazu wird eine Gewebebiopsie oder Feinnadelpunktion benötigt, entweder aus einem betroffenen Organ oder, bei Verdacht auf einen systemischen Befall, auch aus Bauchfett (4-Quadranten-Feinnadelbiopsie), Rektumschleimhaut oder den kleinen Speicheldrüsen der Lippen. Bei Unklarheit kann auch eine Biopsie betroffener Organe zur Diagnose führen, wobei wegen des hohen Blutungsrisikos von einer Leberbiopsie abgeraten wird. Wichtig ist neben dem Nachweis von Amyloid in der Kongorot-Färbung (Abb. 1) auch die genaue Bestimmung des Amyloid-Typs, da sich die Therapie hiernach ausrichtet.

Klinische Manifestationen

Die klinischen Manifestationen der Amyloidose betreffen primär das Herz-Kreislauf-System, die Nieren, den Gastrointestinaltrakt, das periphere Nervensystem, die



Bernhard Gerber

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Amyloidose-Netzwerk Zürich

^a Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich;

^b Klinik für Gastroenterologie, UniversitätsSpital Zürich;

^c Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich;

^d Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital Zürich;

^e Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich;


^f Institut für klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich;

^g Institut für Neuropathologie, UniversitätsSpital Zürich;

^h Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich;

ⁱ Medizinische Genetik, Universität Zürich;

^j Departement Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden

Haut und das Bindegewebe (Abb. 2 ). Weiterhin ist eine direkte Assoziation mit einer Blutungsneigung bekannt, zum Beispiel beim erworbenen Faktor-X-Mangel. Seltener findet man pulmonale Manifestationen im Sinne persistierender Pleuraergüsse, tracheobronchialer Infiltration und parenchymatöser Knoten («Amyloidome») sowie Hautmanifestationen. Der jeweilige Organotropismus ist stark abhängig vom Typ des Amyloids.

Therapiestrategien

Derzeit verfügbare Therapiestrategien zielen primär auf die Reduktion der Produktion und damit der Menge des pathogenen Proteins ab. Der Organismus muss bereits gebildetes Amyloid selbst entfernen. Die Unterstützung dieser Elimination durch therapeutische Interventionen ist Gegenstand aktueller Forschung.

AL-Amyloidose

In entwickelten Ländern ist die Leichtketten-(AL-)Amyloidose die häufigste systemische Amyloidose. Sie entsteht durch die Produktion abnormer Immunglobulin-Leichtketten-Fragmente, meist durch eine relativ kleine monoklonale Plasmazellpopulation im Knochenmark (<10%), manchmal aber auch im Rahmen eines manifesten Multiplen Myeloms oder sekundär bei Non-Hodgkin-Lymphomen (z.B. Morbus Waldenström oder lymphoplasmazytischem Lymphom). Bis zu 75% der Patienten zeigen bei Erstdiagnose ein nephrotisches Syndrom. Mit Ausnahme des Zentralnervensystems kann aber jedes andere Organ betroffen sein: Bei etwa 75% der Patienten kommt es zu einer kardialen Amyloidose (zur Diagnostik siehe auch Abb. 2). Eine solche sollte immer dann vermutet werden, wenn ein Patient unerklärbare Symptome einer Herzinsuffizienz aufweist und in der kardialen Bildgebung (meist eine Echokardiographie) typischerweise eine symmetrische Hypertrophie des Herzmuskels und eine schwere diastolische Dysfunktion im Sinne einer Restriktion gefunden werden. Eine Herzinsuffizienz aufgrund einer kardialen Amyloidose ist schwer therapierbar, insbesondere sind ACE-Hemmer und Betablocker meist ohne Nutzen. Die Therapie beruht hauptsächlich auf Diuretika, die jedoch aufgrund der schweren diastolischen Dysfunktion mit einer steilen Druck-Volumen-Relation mit Vorsicht titriert werden müssen. Neben der Herzinsuffizienz sind Synkopen bzw. der plötzliche Herztod sowie Thromboembolien und Hirnschläge – häufig assoziiert mit Vorhofflimmern – wichtige klinische Probleme der kardialen Amyloidose. 50% der Patienten zeigen Amyloidablagerung in der Leber, eine rasch progrediente, periphere, sensomotorische, aber auch autonome Neuropathie sieht man in 15% der Fälle. Typisch, aber in <15% der Fälle vorhanden sind zudem periorbitale Blutungen («Waschbärenaugen»), die bei nicht adäquaten Auslösern wie zum Beispiel bei Valsalva-Manövern oder normalem Augenreiben auftreten, und eine Makroglossie (Abb. 2).

Die Diagnose kann in >80% der Patienten durch die Kombination einer Bauchfettbiopsie mit einer Knochenmarkbiopsie gestellt werden.

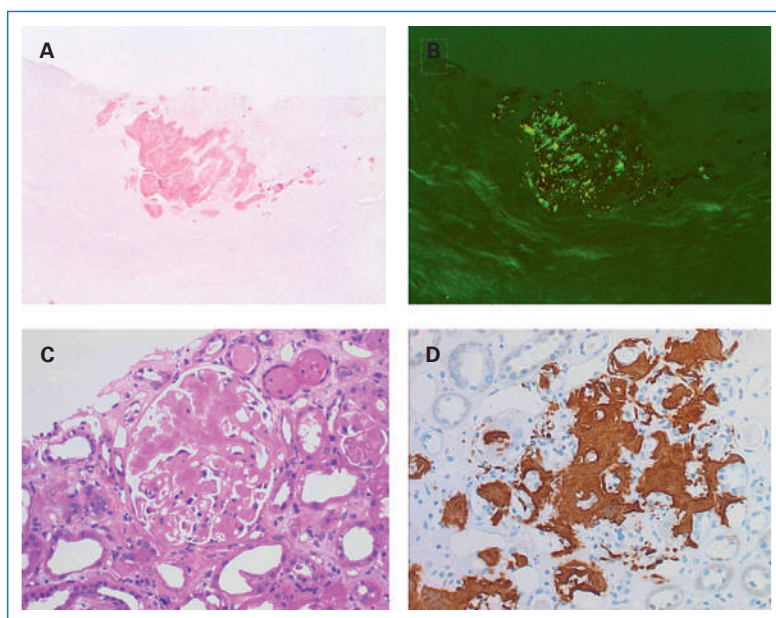


Abbildung 1

Nachweis von Amyloid im Gewebe.

A Kongorot-Färbung: homogene Rotfärbung von Amyloid in einer Weichteilstanze.

B Kongorot-Färbung: Im polarisierten Licht leuchtet das Amyloid der Weichteilstanze grün.

C Nierenbiopsie mit bereits in der HE-Färbung sichtbaren Amyloid-Ablagerungen.

D Nierenbiopsie mit immunhistochemischem Nachweis von AA-Amyloid (braun).

Tabelle 1

Übersicht über die wichtigsten Amyloidoseformen.

Form	Protein	Hereditär	Primäre Manifestation (% Patienten)	Therapie	Sonstiges
AL-Amyloidose	Abnorme Leichtketten (FLC)	nein	Niere (75%), Herz (75%), Leber (50%), PNS	Ähnlich der Multiplen Myelom-Behandlung (Ziel: Reduktion der FLC-Produktion)	Häufigste Form in Industrieländern
AA-Amyloidose	Serum-Amyloid-A-Protein	nein (ausser bei zugrundeliegender hereditärer inflammatorischer Erkrankung)	Niere (97%), Leber, Milz, GI-Trakt	Therapie der entzündlichen Grunderkrankung, z.B. TNF-Blockade	Häufigste Form in Entwicklungsländern
ATTR-Amyloidose	Mutiertes Transthyretin	ja	Herz, PNS (Niere)	Leber-Transplantation	Tafamidis und Diflunisal in frühen Stadien
Senile Amyloidose	Wildtyp-Transthyretin	nein	Herz	Ggf. Herz-Transplantation	Unterdiagnostiziert
Dialyse-assoziierte Amyloidose	β_2 -Mikroglobulin	nein	Knochen, Gelenke	Verwendung biokompatibler Dialysemembranen, chirurgisch	Inzidenz abnehmend

Tabelle 2

Befundkonstellationen, die eine aktive Suche nach Amyloidose erfordern.

Proteinurie beim Nicht-Diabetiker
Unerklärte Symptome einer Herzinsuffizienz in Kombination mit Zeichen eines hypertrophen Herzmuskels und einer diastolischen Dysfunktion in der Echokardiographie
Unerklärte Hepatomegalie
Periphere oder autonome Neuropathie
Periorbitale Blutungsneigung (Waschbärenaugen)
Makroglossie
Unerklärte Niereninsuffizienz

Therapie

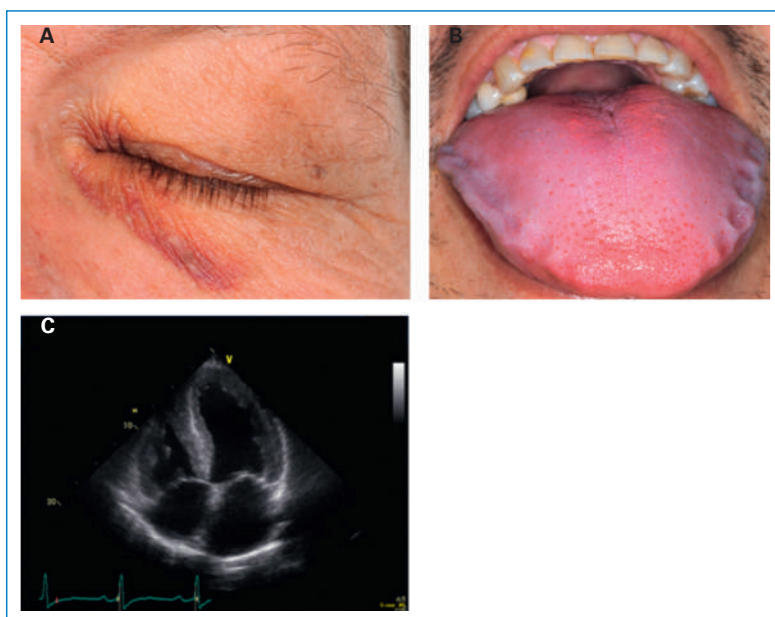
Das wichtigste Ziel der aktuell angewandten Therapiestrategien für die systemische AL-Amyloidose ist die rasche Reduktion der Leichtkettenproduktion. Da sich die Wirkung dieser Intervention erst verzögert entfaltet, muss die Endorganfunktion zugleich optimal unterstützt und erhalten werden. Gleichzeitig ist die Therapie-induzierte Toxizität so gering wie möglich zu halten.

Bei der häufigsten Ursache der AL-Amyloidose, der Leichtkettenproduktion durch monoklonale Plasmazellen, sind die Therapieprotokolle ähnlich, aber nicht identisch mit der Behandlung des Multiplen Myeloms. Ein Behandlungserfolg muss sich im Gegensatz zum Multiplen Myelom wegen der höheren Toxizität der Leichtketten rasch einstellen. Die Behandlung der AL-Amyloidose ist allerdings hochgradig individualisiert und abhängig von Alter, kardialer Beteiligung und Toxizität. Heute basiert die Therapie meist auf dem Proteasominhibitor Bortezomib in Kombination mit Steroiden und ggf. Alkylantien wie Melphalan und Cyclophosphamid. Des Weiteren kommen Kombinationen mit -imiden (Lenalidomid, Thalidomid) zur Anwendung, aber auch die alleinige Kombinationstherapie von Melphalan und Steroiden ist wirksam. Die pathologischen Plasmazellen bei AL-Amyloidose sind in der Regel Therapieempfindlicher als diejenigen beim Multiplen Myelom. Die Therapie soll mittels Monitoring der freien Leichtketten und der kardialen Biomarker überwacht und rasch angepasst werden, sollten die freien Leichtketten nicht sinken.

Es existieren definierte Konsensuskriterien für das hämatologische (Tab. 4) wie auch für das kardiale, renale, hepatische und peripher neuronale Therapieansprechen. Wenn möglich, wird bei Patienten mit AL-Amyloidose eine einmalige Hochdosisstherapie mit Melphalan und anschliessender autologer Stammzelltransplantation angestrebt. Diese zeigt insgesamt sehr gute Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben, insbesondere bei Patienten, die durch die Therapie eine komplette hämatologische Remission erreichen. Aufgrund der erhöhten Therapie-assoziierten Mortalität, insbesondere bei Patienten mit vorbestehendem Befall des Herzens oder des autonomen Nervensystems, ist allerdings eine sorgfältige Patientenauswahl erforderlich, die nach Möglichkeit interdisziplinär in einem spezialisierten Amyloidose-Zentrum erfolgen sollte. Die einzige potentiell kurative Therapie, aber gleichzeitig auch die aufwendigste und nebenwirkungsreichste Form der Behandlung, ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie kommt trotz der heutzutage verminderten Morbidität und Mortalität durch reduziert-intensivierte Konditionierungsverfahren nur bei jüngeren Patienten mit guter Organfunktion in Frage.

AA-Amyloidose

Die AA-Amyloidose entsteht sekundär infolge eines chronischen Entzündungszustandes. In Entwicklungsländern ist sie die häufigste Form der systemischen Amyloidose. Die chronische Entzündung führt in der Leber zu einer anhaltend erhöhten Produktion des Serum-

**Abbildung 2**

Klinische Manifestationen der Amyloidose.

A Schon etwas ältere periorbitale Einblutungen («Waschbärenaugen») bei AL-Amyloidose.**B** Makroglossie bei AL-Amyloidose mit lateralen Abdrücken durch die Zahnreihen.**C** Echokardiographisches Bild einer Amyloidose im apikalen 4-Kammer-Bild. Typische echokardiographische Merkmale sind sichtbar: symmetrische Hypertrophie des linken und rechten Ventrikels mit einem «granulären» Aspekt, vergrösserte Vorhöfe, verdickte Klappensegel bzw. Taschen, minimaler Perikarderguss. Quelle: Gerber B, Studt JD, Manz MG, Nair G, Schweiz Med Forum. 2012;12(37):718-719.**Die kardiale Beteiligung bestimmt den klinischen Verlauf**

Der klinische Verlauf wird primär durch das Fehlen resp. das Vorhandensein einer kardialen Beteiligung bestimmt, während eine Nierenbeteiligung eher geringe prognostische Relevanz besitzt. Die beste Prognoseabschätzung geschieht aktuell mit Risikomodellen, die das Ausmass der Kardiopathie (Troponin T und NT-proBNP) und die Tumormasse (Differenz zwischen der betroffenen und der nicht betroffenen Leichtkette) berücksichtigen. Die «betroffene» Leichtkette ist dabei diejenige monoklonalen Ursprungs. Bei einer AL-Amyloidose vom Typ Leichtketten lambda ist also die kappa-Leichtkette definitionsgemäss die «nicht betroffene» und die lambda-Leichtkette die «betroffene».

Es werden vier Krankheitsstadien mit einem medianen Überleben der Betroffenen zwischen acht Jahren und sechs Monaten unterschieden (Tab. 3).

Tabelle 3

Krankheitsstadien der AL-Amyloidose (nach Kumar, et al. J Clin Oncol. 2012;989–95).

Die Kriterien sind wie folgt definiert:

- Differenz zwischen betroffenen (monoklonalen) und nicht betroffenen Leichtketten (dFLC) ≥ 180 mg/l
- Troponin T (cTnT) $\geq 0,025$ ng/ml
- NT-ProBNP $\geq 1,800$ pg/ml

Kriterienanzahl	Stadium	Anteil an Gesamt-kollektiv	Medianes Überleben
0	I	25%	94,1 Monate
1	II	27%	40,3 Monate
2	III	25%	14,0 Monate
3	IV	23%	5,8 Monate

Tabelle 4

Konsensuskriterien für das hämatologische Therapieansprechen bei AL-Amyloidose (nach Palladini, et al., J Clin Oncology. 2012;4541–9).

Komplettes Ansprechen (CR)	– Negative Immunfixation in Serum und Urin – Normale Serumratio der freien Leichtketten (kappa und lambda)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	Abnahme der dFLC auf <40 mg/l
Partielles Ansprechen (PR)	$>50\%$ Abnahme der dFLC
Kein Ansprechen (NR)	$\leq 50\%$ Abnahme der dFLC

dFLC= Differenz zwischen der Serumkonzentration der betroffenen (monoklonalen) und nicht betroffenen Leichtketten.

Amyloid-A-(SAA-)Proteins. Bei einigen dieser Patienten konvertiert das SAA-Protein zu AA-Fibrillen, welche für die Endorganschäden verantwortlich sind.

Die Nieren sind am häufigsten betroffen

Die führende klinische Manifestation der AA-Amyloidose ist renal, und mehr als 97% der betroffenen Individuen zeigen bei Diagnose eine Nierenfunktionseinschränkung mit begleitender Proteinurie. Bei 50% der Patienten findet sich ein voll ausgeprägtes nephrotisches Syndrom, bei 10% ein terminales Nierenversagen. Weitere Organmanifestationen zeigen sich im Gastrointestinaltrakt sowie in Leber und Milz, wobei letztere nahezu immer betroffen ist. Relevante Leberdysfunktion oder gastrointestinale Malabsorption tritt aber nur in sehr fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf. Eine Herzbeteiligung ist selten.

Chronisch entzündliche Erkrankungen und Erbkrankheiten

Typische Ursachen der AA-Amyloidose sind chronisch entzündliche rheumatische Erkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), chronische Infektionen (z.B. Tuberkulose) und hereditäre autoinflammatorische Erkrankungen (z.B. Familiäres Mittelmeerfieber).

Meist tritt eine AA-Amyloidose bei Patienten mit seit Jahrzehnten bestehenden Entzündungszuständen auf, aber auch kürzere Verläufe sind möglich. Bemerkenswerterweise bleibt bei bis zu 10% der Patienten die zugrundeliegende Ursache unbekannt.

Die AA-Amyloidose ist nicht vererbt, es sind also keine Mutationen bekannt, welche die Fibrillenbildung begünstigen. Allerdings gibt es einige Erbkrankheiten, die zu einer AA-Amyloidose führen können, nämlich die hereditären autoinflammatorischen Erkrankungen. Dazu gehören als häufigste Ursache das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF), das vor allem bei Menschen im östlichen Mittelmeerraum vorkommt und durch wiederkehrende Fieberepisoden ohne Erregernachweis gekennzeichnet ist. Der Krankheit liegen Mutationen im MEFV-(Mediterranean Fever-)Gen zugrunde, der Erbgang ist autosomal-rezessiv, und es sind circa 100 verschiedene Mutationen bekannt. Die Basistherapie besteht in der Gabe von Colchizin. Daneben gibt es das TRAPS (Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome) mit Mutationen im TNFRSF1A-Gen, einem autosomal-dominanten Erbgang mit einem Auftreten häufig vor dem vierten Lebensjahr, wobei Erstmanifestationen bis ins Erwachsenenalter möglich sind. Weitere pädiatrische Erkrankungen sind die CAPS (Cryoporin-associated periodic syndromes), die oft in frühester Kindheit auftreten, meist schon im Säuglingsalter, durch Mutationen im NLRP3/CIAS1-Gen verursacht sind, autosomal-dominant vererbt werden und mit IL-1-Blockade therapiert werden können. Zahlreiche weitere autoinflammatorische Syndrome sind bekannt.

Therapie: Behandlung der Grundkrankheit

Bei der AA-Amyloidose ist der Eckpfeiler der Therapie die möglichst konsequente Behandlung der Grundkrankheit mit dem Ziel der raschen Reduktion der SAA-Konzentration im Serum. Diese ist für die Prognose der Erkrankung entscheidend. Die genauen Behandlungsmodalitäten richten sich daher an die Grundkrankheit und sollten durch repetitive Kontrollen der Entzündungsparameter, idealerweise SAA selbst oder ersatzweise das C-reaktive Protein (CRP), gesteuert werden. Bei der rheumatoiden Arthritis stehen durch die Fortschritte in den Behandlungsoptionen heute diverse neue biologische Therapieverfahren wie z.B. gegen TNF-alpha oder CD20 zur Verfügung, die die entzündliche Aktivität oft effizient kontrollieren können.

Neben der Behandlung der entzündlichen Grundkrankheit ist bei Patienten mit einer chronischen, fortgeschrittenen Nierenschädigung die Nierentransplantation die Therapie der Wahl. Ein relevanter Befall der Transplantatnieren durch Amyloidablagerung ist selten, wahrscheinlich auch durch die anti-inflammatorische Wirkung der posttransplantären Immunsuppression. Bei Patienten mit Familiärem Mittelmeerfieber sollte posttransplantär eine weitere Therapie mit Colchizin evaluiert werden. Da sich in den letzten Jahren die therapeutischen Optionen für Patienten mit chronisch inflammatorischen Erkrankungen deutlich verbessert haben, ist mit einem Rückgang der Inzidenz der AA-Amyloidose-Fälle zu rechnen.


Hereditäre Amyloidosen

Den hereditären Amyloidoseformen sind Mutationen im krankheitsverursachenden Gen gemeinsam, die zu

einer irregulären Proteinfaltung und Ablagerung im Gewebe führen. Der Erbgang ist autosomal-dominant.

ATTR-Amyloidose

Die häufigste hereditäre Form der systemischen Amyloidosen ist die ATTR-(amyloidogenes Transthyretin-) Amyloidose. Sie entsteht durch Mutationen im Transthyretin-Gen, die zu einer Instabilität der Tetramerstruktur des Proteins führen. Transthyretin ist ein vor allem in der Leber gebildetes Transportprotein für Schilddrüsenhormone (Thyroxin) und Retinol. Es sind mehr als 100 Mutationen im Transthyretin-Gen bekannt; die Vererbung ist autosomal-dominant, die Penetranz und klinische Manifestation unterschiedlich. Es gibt eine regionale Häufung der ATTR-Amyloidose in Japan, Schweden und Portugal, in den meisten anderen Ländern ist die Erkrankung sehr selten (Inzidenz 0,1 bis 2 pro 1 Million Einwohner und Jahr). Die bekanntesten klinischen Erscheinungsformen sind die Familiäre Amyloid-Neuropathie (FAP) mit einer klinisch führenden Neuropathie und kardialen Beteiligung, einer Nieren-

beteiligung in 10% der Fälle und einem frühen Altersgipfel zwischen 30 und 50 Jahren; und die Familiäre Amyloid-Kardiopathie (FAC), die sich durch ein pathologisches Transthyretin mit praktisch exklusivem, kardialen Tropismus auszeichnet und sich meist erst nach dem 60. Lebensjahr klinisch manifestiert. Mitunter geht der Kardiopathie hier ein Karpaltunnelsyndrom voraus. Die ^{99m}Tc -DPD-Szintigraphie hat eine hohe Sensitivität für kardiale Transthyretin-Amyloidablagerungen und kann die histologische Diagnostik ergänzen (Abb. 3 )

Medikamentöse Therapien sind eventuell bei frühen Stadien (Stadium I) der FAP krankheitsmodifizierend. Zwei Wirkstoffe, Tafamidis und Diflunisal, haben eine Tetramer-stabilisierende Wirkung und wurden in prospektiven multizentrischen Placebo-kontrollierten klinischen Studien untersucht. Beide sind in der Schweiz für diese Indikation nicht zugelassen.

Eine weitere mögliche zukünftige Behandlungsoption ist die sogenannte siRNA-Therapie, die in Phase-I-Studien untersucht wurde. Dabei werden *small interfering*

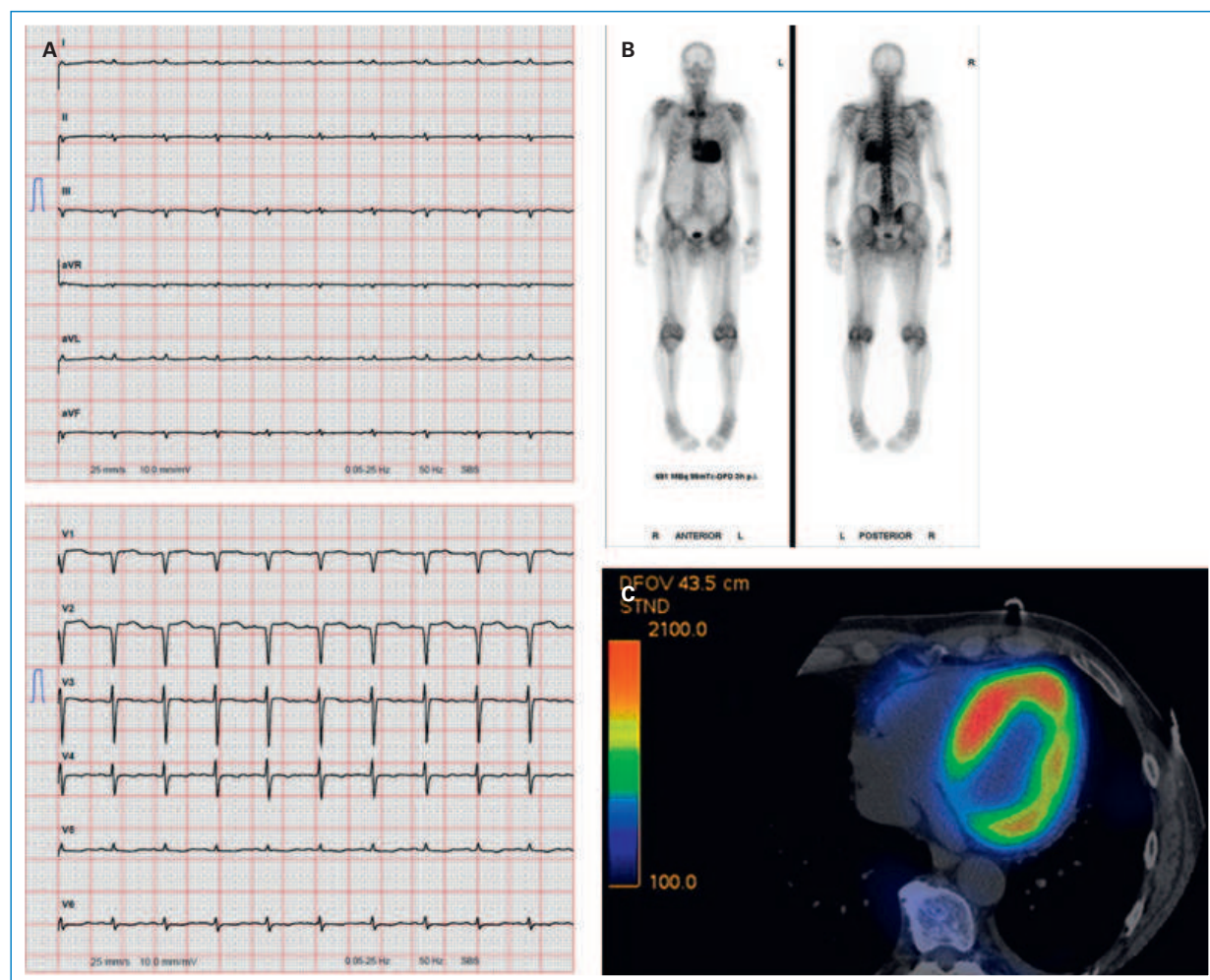


Abbildung 3

Diagnostik der kardialen Amyloidose.

- A** EKG bei einer 63-jährigen Patientin mit AL-Amyloidose: low-voltage in den Extremitätenableitungen und verzögerte R-Progression sowie mögliche Hinweise auf eine erhöhte ventrikuläre Masse (Septumhypertrophie) in den Brustwandableitungen.
- B** Die Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc -DPD bei einem 67-jährigen Patienten mit Transthyretin-Amyloidose zeigt eine deutliche DPD-Mehranreicherung in der Herzmuskulatur.
- C** SPECT/CT-Herz mit ^{99m}Tc -DPD verdeutlicht bei dem 67-jährigen Patienten mit Transthyretin-Amyloidose die relativ homogene, insbesondere septal betonte DPD-Anreicherung im Myokard.

RNA (siRNA) in Lipid-Nanopartikeln verabreicht, was zu einer verminderten Transthyretin-Produktion durch Interferenz mit der mRNA führt. Diese Wirkstoffe tragen die Namen ALN-TTR01 und ALN-TTR02; sie werden in grösseren klinischen Studien untersucht.

Andere hereditäre systemische Amyloidosen

Weitere hereditäre systemische Amyloidosen sind die AFib-Amyloidose, die Apolipoprotein-A-I/A-II-assoziierten Amyloidosen und die Lysozym-assoziierte Amyloidose. Diese zeigen eine variable klinische Präsentation mit häufig renaler Manifestation und sind insgesamt extrem seltene Krankheiten (Prävalenz kleiner als eins zu einer Million).

Die hereditäre ATTR-Amyloidose verläuft unbehandelt innerhalb von 5 bis 15 Jahren tödlich, während die nicht neuropathischen hereditären systemischen Amyloidosen einen eher indolenten Verlauf zeigen. Zur Therapie fortgeschrittener Stadien besteht je nach Produktionsort des Proteins die Option einer «chirurgischen Gentherapie» mittels Lebertransplantation, insbesondere im Fall der ATTR- und AFib-Amyloidose.

Weitere systemische Amyloidosen

Bei der sogenannten senilen Amyloidose kommt es zu Amyloid-Ablagerungen von Wildtyp-Transthyretin (ATTRwt) vor allem im Herzmuskel. Sie wird nicht vererbt. Klinische Symptome treten meist erst ab einem Alter von 70 Jahren auf, das führende klinische Symptom ist die Herzinsuffizienz. Autopsieresultate suggerieren, dass senile Amyloidosen generell unterdiagnostiziert werden. Eine im Alter häufiger gleichzeitig vorkommende *Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz* (MGUS) kann zudem irrtümlich zur Verdachtsdiagnose einer AL-Amyloidose verleiten, weshalb in allen Fällen zur Diagnosesicherung eine Gewebebiopsie erfolgen muss. Da auch bei der «isolierten» kardialen Transthyretin-Amyloidose systemische Amyloidablagerungen bestehen, muss die Diagnose nicht in jedem Fall mittels Myokardbiopsie erfolgen. Auch hat – wie bereits erwähnt – die 99mTc-DPD-Szintigraphie eine hohe Sensitivität für kardiale Transthyretin-Amyloidablagerungen (Abb. 3).

Abgesehen von der Herztransplantation sind die medikamentösen Therapiemöglichkeiten der senilen Amyloidose des Herzens derzeit im Wesentlichen auf die symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz beschränkt.

Der Dialyse-assoziierten Amyloidose liegt die Ablagerung von β_2 -Mikroglobulin-(β_2 m-)Aggregaten zugrunde. β_2 -Mikroglobulin ist die nicht-kovalent gebundene leichte Kette der Klasse-I-Major Histocompatibility Complex- (MHC-)Moleküle. Der Katabolismus des von MHC-Klasse-I-Molekülen dissoziierten β_2 m geschieht mehrheitlich im proximalen Nierentubulus. Die β_2 m-Serumkonzentration ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz deutlich erhöht. Diese Akkumulation

von β_2 m kann zusammen mit anderen, nicht vollumfänglich bekannten Triggern zur Amyloidbildung führen. Diese Form der Amyloidose verursacht hauptsächlich schwere Knochen- und Gelenkschädigungen. Durch moderne, verbesserte Dialyseverfahren ist die Dialyse-assoziierte Amyloidose eine Rarität geworden.

Ausblick

Neben neuartigen Mechanismen der Synthese-Inhibition des Amyloidvorläuferproteins, wie bei der ATTR-Amyloidose besprochen, sollten in den kommenden Jahren zunehmend Ansätze ihren Weg in die Klinik finden, welche die Entstehung von Fibrillen aus dem bereits gebildeten Protein hemmen. Eine Strategie ist die kompetitive Inhibition der Bindung von fehlgefalteten Proteinen an Bestandteile der Extrazellulärmatrix: Derzeit in Phase-III-Studien bei Patienten mit AA-Amyloidose befindet sich das Glycosaminoglykan-Analogon Eprodisate.

Ein grundsätzliches Problem der heutigen Amyloidosebehandlung besteht darin, dass trotz teilweise sehr effektiver Strategien zur Hemmung der Neubildung von Amyloid die Organschäden durch bereits abgelagertes Amyloid irreversibel sind und nur ein weiterer Progress verhindert werden kann. Ein wichtiges therapeutisches Ziel wäre daher, den Abbau bereits gebildeten Amyloids zu fördern. Eine schon länger bekannte Substanz, Doxycyclin, wird aktuell im Hinblick auf diese Eigenschaft untersucht.

Ein sehr attraktives Zielmolekül ist das Serum-Amyloid-P-Pentamer (SAP), da es alle Typen von Amyloid durch Bindung stabilisiert und vor proteolytischem Abbau schützt. Das Prolinderivat CPHPC bindet als symmetrisches Molekül zwei Moleküle AP (die Untereinheiten von SAP) und blockiert damit deren Bindung an Amyloid, wodurch der proteolytische Abbau enthemmt wird. Diese Substanz befindet sich ebenso wie monoklonale, gegen Amyloid gerichtete Antikörper in frühen Phasen klinischer Studien.

Korrespondenz:

Amyloidose-Netzwerk Zürich
UniversitätsSpital Zürich
z.H. Bernhard Gerber
Klinik für Hämatologie
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[bernhard.gerber\[at\]usz.ch](mailto:bernhard.gerber[at]usz.ch)
www.haematologie.usz.ch

Literatur

- <http://www.haematologie.usz.ch/HealthProfessionalsNew/amyloidose-netzwerk/Seiten/default.aspx>.
- Gilmore and Hawkins, Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nature Reviews Nephrology*. October 2013.
- Blancas-Mejia and Ramirez-Alvarado. Systemic Amyloidoses. *Annual Review of Biochemistry*. February 2013.
- Pepys, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*. May 2002.